

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **61063688 A**(43) Date of publication of application: **01.04.86**

(51) Int. Cl

**C07F 9/58****A61K 31/675****C07F 9/28**(21) Application number: **59163649**(22) Date of filing: **03.08.84**(71) Applicant: **NISSAN CHEM IND LTD**(72) Inventor:  
**SETO KIYOTOMO**  
**TANAKA SAKUYA**  
**SAKOTA RYOZO****(54) DIHYDROPYRIDINE-5-PHOSPHONIC ACID  
CYCLIC ESTER****(57) Abstract:**

NEW MATERIAL: The compound of formula I [X is H, nitro, trifluoromethyl or halogen; A is (1W3C alkyl-substituted)1,3-propylene or 1,4-butylene; R is 1W4C alkyl, -Y-N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>) or group of formula II (R<sup>1</sup>WR<sup>3</sup> are H, 1W6C alkyl or aralkyl; Y is 2W6C alkylene); Me is methyl] and its salt.

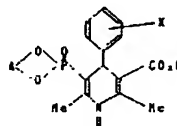
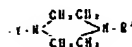
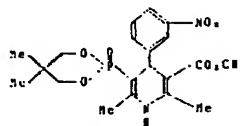
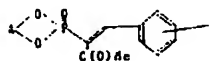
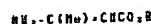
**EXAMPLE:**

5-(2,2-Dimethyltrimethylenedixyphosphinyl)-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3-carboxylic acid methyl ester of formula III.

USE: Hypotensor and calcium antagonistic agent.

PREPARATION: The compound of formula IV is made to react with the compound of formula V in an inert solvent such as DMF.

COPYRIGHT: (C)1986,JPO&Japio

**I****II****III****IV****V**
**BEST AVAILABLE COPY**

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭61-63688

⑬ Int.Cl.<sup>4</sup>

C 07 F 9/58  
A 61 K 31/675  
C 07 F 9/28

識別記号

ABU

庁内整理番号

7327-4H  
7252-4C  
A-7327-4H

⑭ 公開 昭和61年(1986)4月1日

審査請求 未請求 発明の数 3 (全18頁)

⑮ 発明の名称 ジヒドロビリジノー5-ホスホン酸環状エステル類

⑯ 特 願 昭59-163649

⑰ 出 願 昭59(1984)8月3日

⑱ 発 明 者 瀬 戸 淨 智 船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社中央研究所内

⑲ 発 明 者 田 中 作 彌 埼玉県南埼玉郡白岡町大字白岡1470 日産化学工業株式会社生物化学研究所内

⑳ 発 明 者 迫 田 良 三 船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社中央研究所内

㉑ 出 願 人 日産化学工業株式会社 東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1

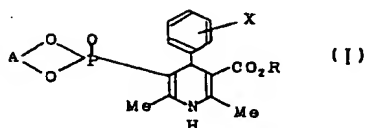
# 明 細 書

## 1. 発明の名称

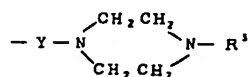
ジヒドロビリジノー5-ホスホン酸環状  
エステル類

## 2. 特許請求の範囲

### (1) 一般式(I)



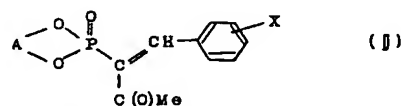
「式中、Xは、水素原子、ニトロ基、トリフル  
オロメチル基あるいはフッ素原子、塩素原子、  
臭素原子またはヨウ素原子等のハロゲン原子を  
意味し；Aは、炭素数1ないし3の、直鎖のま  
たは分枝したアルキル基によって任意に置換さ  
れた1，3-プロピレン基または1，4-ブチレ  
ン基を意味し；Rは、炭素数1ないし4の低級  
アルキル基、-Y-N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)または



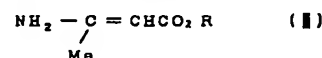
[R<sup>1</sup>，R<sup>2</sup>，R<sup>3</sup>はお互いに同一または相異なり、  
それぞれ、水素原子、炭素数1ないし4の低級  
アルキル基またはアラルキル基を意味し；Yは  
炭素数2ないし6のアルキレン基を意味する。]  
を意味し、Meはメチル基を意味する。」で表される化合物および塩形成  
能のある一般式(I)で表される化合物の薬理学的  
に許容される塩。

(2) 特許請求の範囲第(1)項記載の化合物を含有  
することを特徴とする降圧剤。

### (3) 一般式(II)



(式中、AはXは一般式(I)の説明と同意味であ  
る。)で示される化合物に、一般式(III)



(式中、Rは一般式(I)の説明と同意味である。)  
で示される化合物を反応させることを特徴とす

る上述の一般式(I)で示される化合物の製法。

### 3. 発明の詳細な説明

#### (産業上の利用分野)

本発明は、新しいタイプのカルシウム拮抗作用による降圧作用を有する1,4-ジヒドロビリジン-5-ホスホネート誘導体その製造法およびその降圧剤に関する。

#### (従来の技術)

1,4-ジヒドロビリジン類は、カルシウム拮抗作用により、平滑筋および心筋の収縮を抑制させるので、冠疾患、脳疾患、高血圧症および不整脈の治療に使用できることが知られている(A. Fleckenstein, Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 17, 149~166(1977)参照)。しかし、既存薬または開発中の1,4-ジヒドロビリジン類は、3,4位がカルボン酸エステル基によって置換されたものが大部分である。

ジヒドロビリジン-5-ホスホネート誘導体については、数件の文献に記載があるが、それらは本発明の構成を予測させるものではない。

い。また、日本特許公開公報：特開昭58-26872号には、1,4-ジヒドロビリジン-5-ホスホネート誘導体の強心的作用の記載があるが、この特許出願の明細書には、1,4-ジヒドロビリジン-5-ホスホネート誘導体を具体的に合成した実施例の記載または具体的に試験した生理活性試験例の記載がない。

(発明が解決しようとする問題点、本発明化合物の作用)

本発明者は、1,4-ジヒドロビリジン-5-ホスホネート誘導体<sup>カ</sup>、既存の1,4-ジヒドロビリジン-3,5-ジカルボン酸誘導体に見られない様々な有用な特徴をもつことを見出し、~~本発明者は~~既に特許出願している(参照；特願昭58-177710号)。

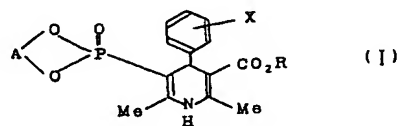
本発明者は、上記特願昭58-177710号の明細書に記載されているが、具体的な実施例として記載されていないホスホネートエステル部を環状にした1,4-ジヒドロビリジン-5-ホスホネート環状エステルを合成し、その薬理活

即ち、エーアイラズモフ(A. I. Razumov)らは、ジヒドロビリジン-4-アルキル-5-ホスホネート誘導体を合成し[ズルナル オブシチエイキミー(Zh. Obshch. Khim.)47, 1190~1191(1977)およびibid., 51, 547~552(1981)]、また、フォンケイイスライブ(Von K. Issleib)らは、ジヒドロビリジン-4-アリル-5-ホスホネート誘導体[さらに具体的に、ジエチル2,6-ジメチル-4-フェニル-3-エトキシカルボニル-1,4-ジヒドロビリジン-5-ホスホネートおよびジエチル2,6-ジメチル-4-(4-メトキシフェニル)-3-エトキシカルボニル-1,4-ジヒドロビリジン-5-ホスホネートの2種類]のみを1,2-ジヒドロビリジン-4-アリル-5-ホスホネートである。]を合成[ジャーナル ヒュール プラクティシェヒエミー(J. Prakt. Chem.)518巻207~220(1976)]しているが、いずれの文献にも薬理活性を予測させる記載はな

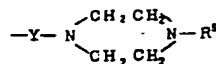
性を試験したところ、非環状ジエステルに比較してカルシウム拮抗作用と降圧作用とが著しく

高まることを見出した。  
(同発明者も同様に予測するための手段)  
~~本発明の構成~~

本発明は、一般式(I)



「式中、Xは、水素原子、ニトロ基、トリフルオロメチル基あるいはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等のハロゲン原子を意味し；Aは、炭素数1ないし3の、直鎖のまたは分枝したアルキル基によって任意に置換された1,3-プロピレン基または1,4-ブチレン基を意味し；Rは、炭素数1ないし4の低級アルキル基、-Y-N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)または



[  $R^1, R^2, R^3$  はお互いに同一または相異なり、それぞれ、水素原子、炭素数1ないし6の低級アルキル基またはアラルキル基を意味し； $X$  は炭素数2ないし6のアルキレン基を意味する。] 意味は: Me, Et, n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> を意味する。 ]で表される化合物および塩形成能のある一般式 (I) で表される化合物の薬理的に許容される塩に関する。

また、一般式 (I) で表わされる化合物には、光学異性体やジアステレオマー等が存在する場合があるが、本発明は、これらおよびこれらのうちの塩形成能のある化合物の医薬的に許容されうる塩も包含する。

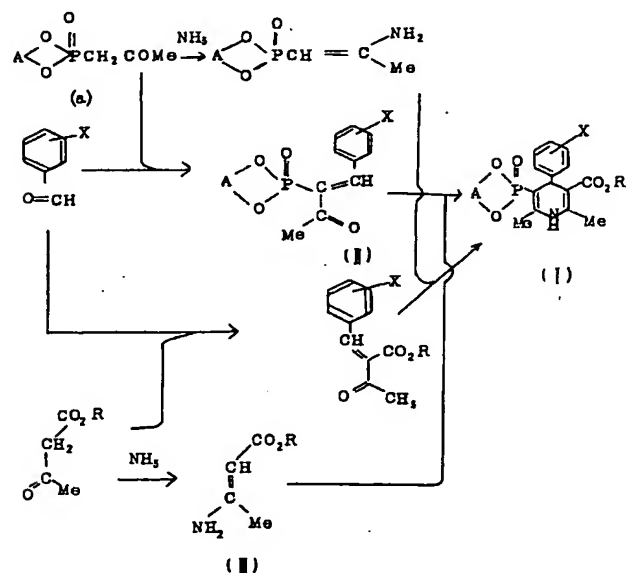
また、本発明は上記一般式 (I) で表わされる化合物またその塩形成能のある化合物の医薬的に許容されうる塩を含有することを特徴とする降圧剤に関する。

また、本発明は、下記スキーム4によって表わされるように一般式 (II) によって表わされる化合物に一般式 (III) によって表わされる化合物を反応させることを特徴とする一般式 (I) で示

される化合物の製造法に関する。以下順を追って説明する。

本発明化合物は、スキーム1のフローに従って合成される。

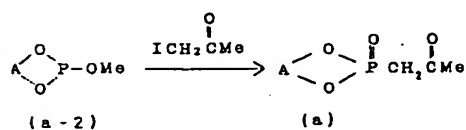
[ スキーム 1 ]



[ スキーム-1中のA,  $R^1$ およびXは一般式 (I)の説明と同意味である。 ]

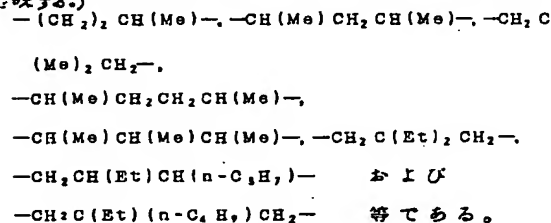
原料化合物の一種であるアセチルホスホン酸環状エステル(a)は、新規な化合物である。この化合物は、既存の技術を応用することにより合成された (参照, D.W. White, J. Am. Chem. Soc., 92, 7125~7135 (1970))。即ち、スキーム-2によって示されるように、1-メトキシ-1-ホスファ-2,6-ジオキサシクロヘキサン誘導体(a-2)または1-メトキシ-1-ホスファ-2,7-ジオキサシクロヘキサン誘導体(a-2)とヨードアセトンとの反応から合成された。

[ スキーム 2 ]



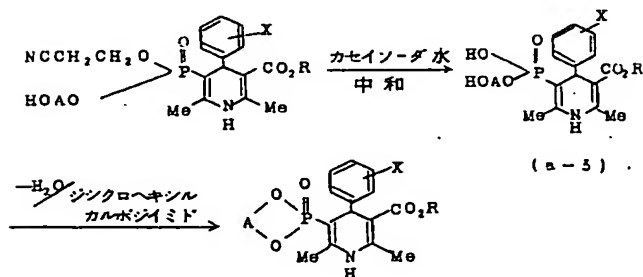
(スキーム2中のAは、一般式(I)の説明と同意味である。)

なお、-A-の実例としては、下記のものが挙げられる。即ち、(下記式中Meはメチル基、Etはエチル基を意味する。)



また、本発明化合物はスキーム3に従って4-ジヒドロピリジン-5-ホスホン酸モノエステル(a-3)を合成後、エステル部を環化することによっても得られる。

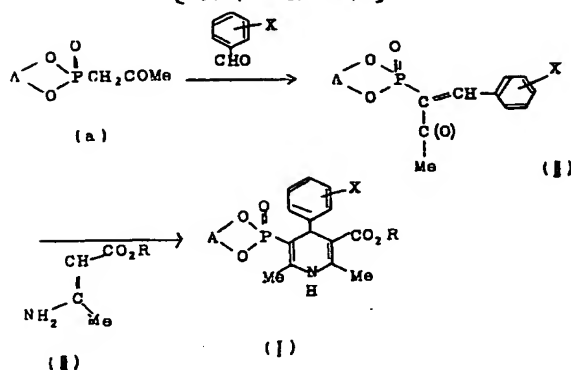
[ スキーム 3 ]



(スキーム3中のA、 $\overset{\text{Me}}{\text{X}}$ およびRは一般式(I)の説明と同意味である。)

スキーム1のうち、下記のスキーム4に示される反応に就いて、更に具体的に説明する。

[スキーム 4]



(スキーム4中のA、 $\overset{\text{Me}}{\text{X}}$ およびRは一般式(I)の説明と同意味である。)

本発明は、上述のようにスキーム4によって示されるように一般式(II)によって示される化合物に、一般式(III)によって示される化合物を

ども利用することが可能である。

反応は、室温～200℃の間、好ましくは40～140℃の間で、1時間～100時間、好ましくは5時間～20時間加熱することによって行なわれる。

本発明化合物は、上述のようにカルシウム拮抗作用により、平滑筋および心筋の収縮を抑制させるので、哺乳動物の冠疾患、脳疾患、高血圧症の治療に有用である。

本発明化合物を、上記治療の目的に使用する場合、この種のジヒドロピリジン類と、薬学的に、または獣医学的に許容可能な希釈剤または担体とからなる薬学的または獣医学的組成物に形成される。

これらの組成物は経口投与に適した形態たとえば錠剤またはカプセル剤、経皮投与に適した形態たとえば軟膏または浸布剤、吸入剤に適した形態たとえばスプレーに適したエアロゾルまたは溶液、非経口投与に適した形態たとえば注射剤として使用するのに適した無菌の水溶液剤、または

不活性溶媒中反応させることを特徴とする一般式(II)の製造法にも関する。

原料化合物(II)は既知の技術を応用することによってアセトニルホスホン酸環状エステル(a)とベンズアルデヒド類との反応から得ることができ、原料化合物(II)は対応するカルボニル化合物とアンモニアとの反応で容易に得られる。原料化合物(II)は対応するカルボニル化合物とアンモニアを混合することで反応系内で生成させてもよく、必ずしも単離する必要はない。

不活性溶媒とは、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなどのアルコール系溶媒、1,2-ジメトキシエタン、THFなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル、ベンゾニトリルなどのニトリル系溶媒、DAM、DMF、N-メチルピロリドンなどのアミド系溶媒、DMBOやスルホランなどのスルホキシド系溶媒、酢酸エチルやブチロクロトンなどのエステル系溶媒の他にピリジンな

肛門または膣、直腸等内に使用するのに適した坐剤の形で使用することができる。

本発明化合物を含有する上記組成物は、全組成物の重量に対して、本発明化合物を約0.1～99.5%、好ましくは約0.5～95%を含有する。

本発明化合物にまたは本発明化合物を含有する組成物に加えて、他の薬学的にまたは獣医学的に活性な化合物を含ませることができる。

また、これらの組成物は本発明化合物の複数を含ませることができる。

本発明化合物を含有する薬物の1日当りの投薬量は、治療する症状の種類と程度および個人差(年齢、性別、感受性等)によって差がある。静脈内投与による1日当りの投薬量は、体重1kg当り活性成分0.0001～10mg、好ましくは0.0005～1mgである。経口投与および経皮投与による1日当りの投薬量は同様に、体重1kg当り活性成分0.001～100mgである。また、膣、直腸等内に坐剤の形で投与する場合

の1日当りの投薬量は、体重1kg当り活性成分  
0.001～2.000mg、好ましくは0.005～  
1.000mgである。吸入剤の活性成分の含有量は  
0.1～1.0mg好ましくは0.1～2mgである。  
これら1日当りの投薬量を必要に応じて、1日  
当り2回以上に分けて投与することができる。

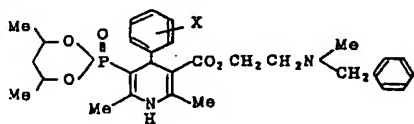
本発明化合物を含有する上記組成物は、常法  
で製造することができ、かつ常規の賦形剤を配  
合することができる。

(実施例、試験例、製剤例)

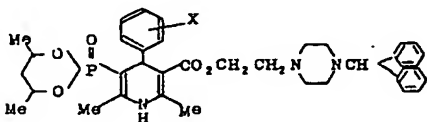
以下に本発明を実施例、試験例および製剤例  
によりさらに具体的に説明するが、本発明の範  
疇はこれらに制限されるものではない。なお、  
本発明中のMeはメチル基を意味し、Etはエチル基を意味する。  
実施例1

5-(3,6-ジメチル-1-オキソ-1-ホ  
スファ-2,7-ジオキサシクロヘプタール)-2,  
6-ジメチル-2,4-ジヒドロ-4-(3-ニ  
トロフェニル)-ピリジン-5-カルボン酸  
β-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)-エ  
ステルの合成

実施例番号	X	収率	物性
1	m-NO <sub>2</sub>	57%	黄色油状物
2	o-CF <sub>3</sub>	61%	“
3	m-Cl	73%	“
4	o-Cl	81%	“

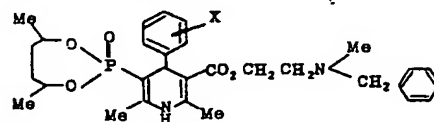


5	m-NO <sub>2</sub>	73%	黄色半固体
6	o-CF <sub>3</sub>	61%	黄色半固体
7	m-Cl	64%	灰黄色結晶 (mp 156-159°C)
8	o-Cl	67%	黄色半固体

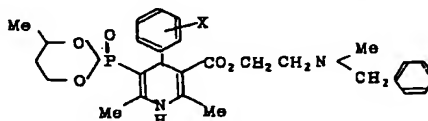


1-(α-アセチル-α-ニトロステリル)、  
-3,6-ジメチル-1-オキソ-1-ホスファ  
-2,7-ジオキサシクロペンタン0.53g, 2  
-アミノクロトン酸 β-(N-ベンジル-N  
-メチルアミノ)-エチルエステル0.45gを  
トルエン20mlに溶解して15時間還流した。  
減圧下溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムク  
ロマトグラフィーに付し、10%エタノール-  
酢酸エチルで溶離した。目的物を含むフラクシ  
ョンを集めて減圧下溶媒を留去し表題化合物を得た。  
同様な方法で実施例2～15の化合物を得た。  
得られた化合物の物性を表1に、スペク  
トルデータを表2に示した。

表1. 実施例1～15の化合物と物性



9	m-NO <sub>2</sub>	66%	黄色半固体
10	o-CF <sub>3</sub>	62%	黄色半固体
11	o-Cl	69%	黄色半固体



12	m-NO <sub>2</sub>	64%	黄色半固体
13	o-CF <sub>3</sub>	77%	黄色半固体
14	m-Cl	77%	黄色結晶 (mp 138.5-139°C)
15	o-Cl	83%	黄色油状物

表2. 実施例1～15の化合物のスペクトルデータ

実施例 番号	NMR スペクトル δ 値 (CDCl <sub>3</sub> 中)	質量比 % (強度比)
1	8.20～7.10 (4H, m), 7.25 (5H, s), 4.88 (1H, d, J=10Hz), 4.90～4.00 (2H, m), 4.17 (2H, t, J=6Hz), 3.50 (2H, s), 2.65 (2H, t, J=6Hz), 2.40～2.10 (9H, m) 2.07～0.90 (10H, m)	154 (100) 514 (8) 419 (10) 566 (18) 583 (4, M <sup>+</sup> )

特開昭61- 63688 (6)

2	7.75~7.00 (4H, m), 7.25 (5H, s), 5.38 (1H, d, J=10Hz), 4.85~3.90 (2H, m), 4.17 (2H, t, J=6Hz), 3.50 (2H, s), 2.65 (2H, t, J=6Hz), 2.40~2.10 (9H, m), 2.05~0.75 (10H, m)	147 (100) 314 (15) 461 (14) 606 (3, M <sup>+</sup> )
5	7.70~6.85 (4H, m), 7.25 (5H, s), 5.18 (1H, d, J=10Hz), 4.85~3.90 (2H, m), 4.20 (2H, t, J=6Hz), 3.50 (2H, s), 2.65 (2H, t, J=6Hz), 2.35~2.10 (9H, m), 2.00~0.85 (10H, m)	147 (100) 314 (31) 424 (26) 572 (9, M <sup>+</sup> )
4	7.45~6.90 (4H, m), 7.25 (5H, s), 4.73 (1H, d, J=10Hz), 4.90~3.90 (2H, m), 4.20 (2H, t, J=6Hz), 3.52 (2H, s), 2.65 (2H, t, J=6Hz), 2.40~2.10 (9H, m), 2.00~0.85 (10H, m)	147 (100) 314 (14) 424 (8) 572 (8, M <sup>+</sup> )
5	8.52~7.14 (4H, m), 7.30 (5H, s), 4.93 (1H, d, J=10Hz), 5.08~4.25 (2H, m), 4.20 (2H, t, J=6Hz), 3.53 (2H, s),	134 (100) 147 (92) 405 (12)
9	8.23~7.00 (14H, m), 4.85 (1H, d, J=11Hz), 4.85~4.41 (2H, m), 4.52~4.03 (3H, m), 2.83~2.04 (16H, m), 1.46~0.78 (8H, m)	68 (92) 167 (100) 683 (42) 700 (6, M <sup>+</sup> )
10	7.67~7.10 (14H, m), 5.36 (1H, d, J=10Hz), 4.34~3.92 (2H, m), 2.76~2.05 (16H, m), 1.91~1.52 (2H, m), 1.48~0.76 (6H, m)	167 (100) 207 (40) 278 (42) 428 (27) 723 (25, M <sup>+</sup> )
11	7.45~6.92 (14H, m), 5.67 (1H, d, J=10Hz), 4.35~3.94 (3H, m), 2.86~2.15 (16H, m), 1.80~0.87 (8H, m)	167 (100) 278 (14) 689 (4, M <sup>+</sup> )
12	8.20~7.00 (4H, m), 7.27 (5H, s), 4.90 (1H, d, J=11Hz), 4.90~4.00 (3H, m), 4.20 (2H, t, J=6Hz), 3.51 (2H, s), 2.67 (2H, t, J=6Hz), 2.45~2.20 (9H, m), 1.90~0.90 (5H, m)	134 (100) 286 (5) 591 (8) 538 (11) 555 (2, M <sup>+</sup> )
	2.68 (2H, t, J=6Hz), 2.30 (6H, broad s), 2.24 (3H, s), 1.90~0.91 (8H, m)	552 (23) 569 (7, M <sup>+</sup> )
6	7.66~7.06 (4H, m), 7.23 (5H, s), 5.40 (1H, d, J=12Hz), 4.93~4.15 (2H, m), 4.15 (2H, t, J=8Hz), 3.50 (2H, s), 2.67 (2H, t, J=8Hz), 2.40 (3H, broad s), 2.22 (3H, s), 2.13 (3H, s), 1.87~0.90 (8H, m)	134 (43) 147 (100) 300 (20) 447 (21) 592 (8, M <sup>+</sup> )
7	7.45~6.97 (4H, m), 7.25 (5H, s), 4.75 (1H, d, J=11Hz), 4.94~4.13 (2H, m), 4.20 (2H, t, J=6Hz), 3.55 (2H, s), 2.67 (2H, t, J=6Hz), 2.24 (9H, broad s), 1.87~0.93 (8H, m)	134 (92) 147 (100) 300 (18) 410 (10) 558 (12, M <sup>+</sup> )
8	7.45~6.72 (4H, m), 7.16 (5H, s), 5.14 (1H, d, J=10Hz), 4.85~4.16 (2H, m), 4.15 (2H, t, J=6Hz), 3.46 (2H, s), 2.65 (2H, t, J=6Hz), 2.28 (6H, broad s), 2.18 (3H, s), 1.75~0.72 (8H, m)	134 (100) 147 (93) 300 (26) 410 (14) 558 (10, M <sup>+</sup> )
13	7.70~7.00 (4H, m), 7.24 (5H, s), 5.36 (1H, d, J=11Hz), 4.90~3.80 (3H, m), 4.13 (2H, t, J=6Hz), 3.50 (2H, s), 2.65 (2H, t, J=6Hz), 2.45~2.10 (9H, m), 1.90~0.80 (5H, m)	134 (67) 147 (100) 286 (15) 433 (13) 578 (4, M <sup>+</sup> )
14	7.60~7.00 (4H, m), 7.27 (5H, s), 4.75 (1H, d, J=11Hz), 4.90~4.00 (3H, m), 4.19 (2H, t, J=6Hz), 3.51 (2H, s), 2.66 (2H, t, J=6Hz), 2.45~2.10 (9H, m), 2.00~0.90 (5H, m)	134 (100) 286 (15) 396 (5) 544 (5, M <sup>+</sup> )
15	7.60~6.80 (4H, m), 7.25 (5H, s), 5.16 (1H, d, J=11Hz), 4.90~3.90 (3H, m), 4.19 (2H, t, J=6Hz), 3.50 (2H, s), 2.65 (2H, t, J=6Hz), 2.45~2.10 (9H, m), 2.00~0.85 (5H, m)	147 (100) 286 (31) 396 (21) 544 (8, M <sup>+</sup> )

試験例 1 1,4-ジヒドロビリジン-5-ホスホン酸

環状エステルの薬理作用

(1) カルシウム拮抗作用

モルモット摘出盲腸紐を栄養液中に19の

張力をかけてつるし、安定するのを待つ。栄液をカルシウムフリー高カリウム溶液に置換し10～20分後塩化カルシウム10mMを加えて収縮させ、張力が安定してから被検薬を累積的に投与し、50%弛緩させるのに必要な被検薬の濃度 $ID_{50}$ (M)を求めその逆対数値( $pID_{50}$ )を算出した。その結果を表3に記載した。

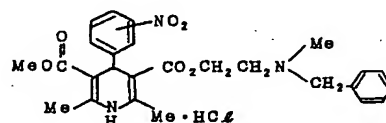
## (2) 降圧作用

自然発生高血圧ラット(SHR)に対し、化合物を経口投与し、血圧は尾動脈から非観血的に測定した。結果を表3に記載した。

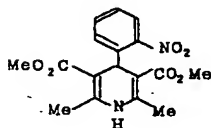
表3. 1,4-ジヒドロピリジン-5-ホスホン酸環状エステルのカルシウム拮抗作用と降圧作用

化合物	$pID_{50}$	降圧作用(SHR,経口投与)	
		薬量( $mg/kg$ )	最大降圧量(mmHg)
ニカルジピン 1)	9.38	20	34
ニフェジピン 2)	8.54	10	26
ジルチアゼム 3)	6.56	60	10
対照化合物A 4)	7.74	60	31
実施例5の塩酸塩	8.61	20	50
実施例6の塩酸塩	8.35	5	37
実施例7の塩酸塩	8.26	20	49
実施例8の塩酸塩	8.55	10	47

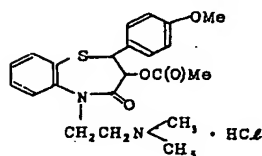
### 1) ニカルジピン(Nicardipine)



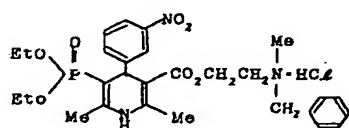
### 2) ニフェジピン(Nifedipine)



### 3) ジルチアゼム(Diltiazem)



### 4)



### 試験例2 急性毒性試験

一群5匹のddYマウス(♂4週令)を用い腹腔内投与及び経口投与による7日後の致死率を

らリッチフィールド・ウィルコクソン法によって $LD_{50}$ を算出した。結果を表4に示した。

表4

被検化合物	$LD_{50}$ ( $mg/kg$ )	
ニカルジピン	166	561
実施例6の化合物の塩酸塩	17	53
実施例7の化合物の塩酸塩	23	74

### 製剤例1:錠剤

成分(1000錠)

実施例1の化合物の塩酸塩	5.0(g)
乳糖	190.0
コーンスターチ	75.0
微結晶セルロース	25.0
メチルセルロース	3.0
ステアリン酸マグネシウム	2.0

5.000

上記成分分量を計り、V型混合機に入れ、均



一に混合する。この混合粉末を直接打錠法で錠剤とする。一錠当たりの重量は300mgである。

製剤例2：カプセル剤

成分(1000錠)

実施例1の化合物の塩酸塩	5 (g)
コーンスターチ	145
微結晶セルロース	145
ステアリン酸マグネシウム	5
	300

上記成分分量を計り、V型混合機に入れ、均一に混合する。この混合粉末を硬カプセルに充填する。1カプセル当りの内容物は300mgである。

製剤例3：シロップ剤

成分(2%液)

実施例1の化合物の塩酸塩	2.0 (g)
白 糖	30.0
グリセリン	5.0
香 味 剤	0.1

手続補正書(自発)

昭和60年 9月 3日



特許庁長官 殿

1 事件の表示

昭和59年特許願第163649号

2 発明の名称

ジヒドロピリジン-5-ホスホン酸塩状エステル類

3 補正する旨

事件との関係 特許出願人

住所 101 東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1

名称 (398) 日産化学工業株式会社

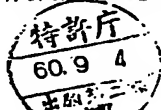
代表者

草野 操

(連絡先電話番号 0474-65-1111)



4 補正の対象 明細書の「特許請求の範囲」と「発明の詳細な説明」の欄



96%エタノール

100

p-オキシ安息香酸メチル

0.05

蒸 留 水

全量1000gにする量

白糖および実施例1の化合物の塩酸塩を60gの温水に溶解した後、冷却後、グリセリンおよびエタノールに溶解した香味剤溶液を加えた。ついでこの混合物に水を加えて全量1000gにした。

製剤例4：散 剤

実施例1の化合物の塩酸塩	1.0 (g)
乳 糖	88.0
微結晶セルロース	10.0
メチルセルロース	1.0
	100.0

上記の成分分量を計り、V型混合機に入れ均一に混合した。

特許出願人 日産化学工業株式会社

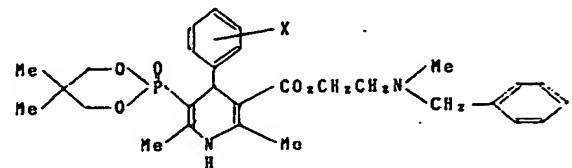
5 補正の内容

「特許請求の範囲」の欄・・・別紙の通り

「発明の詳細な説明」の欄

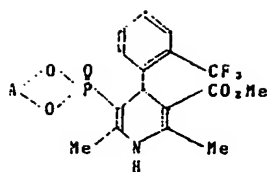
(1) 明細書第18頁表1の末尾に下記の表を挿入する。

「



実施例番号	X	収率	物 性
16	m-NO <sub>2</sub>	60%	黄色半固体
17	o-CF <sub>3</sub>	59%	黄色半固体
18	m-Cl	79%	黄色半固体
19	o-Cl	69%	黄色半固体

(以下、余白)



実施例 番号	A	収率	物 性
20	-CH(Me)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	24%	黄色油状物
21	-CH(Me)CH <sub>2</sub> CH(Me)-	70%	黄色油状物
22	-CH <sub>2</sub> C(Me) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	27%	無色結晶 (mp 211-214 °C)

(2) 明細書第12頁の表2 の末尾に下記表を挿入する。

(以下、余白)

19	8.1-6.9(4H, m), 7.20(5H, s), 5.12(1H, d, J=10Hz), 4.4-3.3 (8H, m), 2.63(2H, t, J=6Hz), 2.15(9H, broad s), 1.0(3H, s)	147(100) 300(30) 410(22) 558(13, M <sup>+</sup> ) 0.88(3H, s)
20	7.7-7.1(4H, m), 5.30(1H, d, J=10Hz), 5.0-4.0(3H, m), 3.54(3H, s), 2.40-2.20(6H, m), 1.5-0.8(5H, m)	300(100) 310(30) 443(12, M <sup>+</sup> )
21	7.9-7.0(4H, m), 5.32(1H, d, J=10Hz), 5.0-4.2(2H, m), 3.55(3H, s), 2.35(3H, d, J= 3Hz), 2.15(3H, s), 2.0-0.7 (8H, m)	246(15) 309(40) 314(100) 459(9, M <sup>+</sup> )
22	8.0(1H, broad ), 7.7-7.0 (4H, m), 5.3(1H, d, J=10Hz),	228(27) 314(100)

「実施例 NMRスペクトル マススペクトル  
番号 δ 値(CDC<sub>3</sub> 中) m/e(強度比)

16	8.2-7.0(4H, m), 7.2 (5H, s), 4.85(1H, d, J=10Hz), 4.4-3.1 (8H, m), 2.65(2H, t, J=6Hz), 2.4-2.1(9H, m), 1.0(3H, s), 0.95(3H, s)	134(100) 405(8) 552(16) 569(7, M <sup>+</sup> )
17	7.7-7.0(4H, m), 7.20(5H, s), 5.28(1H, d, J=10Hz), 4.5-3.2 (8H, m), 2.60(2H, t, J=6Hz), 2.25-2.05 (9H, m), 1.0(3H, s) 0.8(3H, s)	147(100) 300(15) 447(10) 592(5, M <sup>+</sup> )
18	7.5-6.8(4H, m), 7.20(5H, s), 4.70(1H, d, J=10Hz), 4.3-3.3 (8H, m), 2.65(2H, t, J=6Hz), 2.20(9H, broad s), 0.9(6H, broad s)	147(100) 300(15) 410(6) 558(6, M <sup>+</sup> )

4.3-3.5(4H, m), 3.60(3H, s), 2.15(6H, broad s), 1.02 (3H, s), 0.89(3H, s)	400(4) 459(5, M <sup>+</sup> )
---	-----------------------------------

(3) 明細書第24頁の表3 の「対照化合物A」の行の  
次の行から表の末尾までを、下表のように補正す  
る。

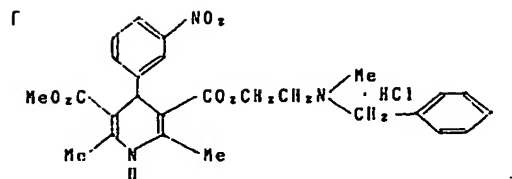
化合物	pID <sub>50</sub>	降圧作用 (SHR, 経口投与)	
		薬量 (mg/kg)	最大降圧量 (%)
実施例1 の塩酸塩	8.15	20	50
実施例2 の塩酸塩	8.23	20	45
実施例3 の塩酸塩	8.40	10	15
実施例4 の塩酸塩	8.31	10	15
実施例5 の塩酸塩	8.61	20	50
実施例6 の塩酸塩	8.35	5	37
実施例7 の塩酸塩	8.26	20	49
実施例8 の塩酸塩	8.55	10	47
実施例9 の塩酸塩	7.53	20	36

実施例10の塩酸塩	7.24	20	46
実施例11の塩酸塩	7.61	10	29
実施例12の塩酸塩	8.59	10	18
実施例13の塩酸塩	7.91	10	39
実施例14の塩酸塩	8.52	10	14
実施例15の塩酸塩	8.49	10	38
実施例16の塩酸塩	8.45	10	21
実施例17の塩酸塩	8.37	20	42
実施例18の塩酸塩	8.35	10	17
実施例19の塩酸塩	8.29	10	30
実施例20の塩酸塩	8.69	20	32
実施例21の塩酸塩	8.72	20	35

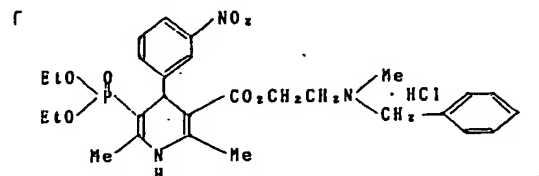
- (4) 明細書第16頁第11行の「・・実施例2～15・・」を「・・実施例2～22・・」に補正する。
- (5) 明細書第16頁第14行の「・・実施例1～15・・」を「・・実施例1～22・・」に補正する。
- (6) 明細書第24頁の化学構造式1) を下記の構造式に訂正する。

LD <sub>50</sub> (mg/kg)	
訂正	
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	
腹腔内投与	経口投与

- (7) 明細書第6頁の一般式(1)の化学構造式の次から第6行の「・・1,3-プロピレン・・」を「・・1,3-プロピレン・・」に訂正する。



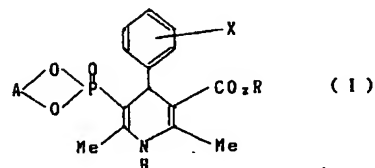
- (7) 明細書第25頁の化学構造式4) を下記の構造式に訂正する。(注、Eto をEtO に訂正した。)



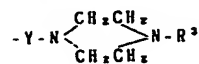
- (8) 明細書第25頁の化学構造式4) の次に「注、対照化合物A は特願昭58-177710 号に記載の化合物である。」を挿入する。
- (9) 明細書第26頁の表4 の空欄を下記のように補正する。  
(以下、余白)

「別紙」

(1) 一般式 (1)



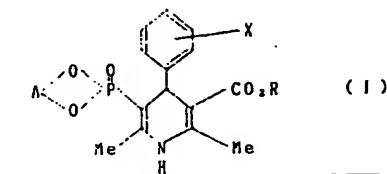
「式中、X は、水素原子、ニトロ基、トリフルオロメチル基あるいはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味し;Aは、炭素数1 ないし3 の、直鎖のまたは分枝したアルキル基によって任意に置換された1,3-プロピレン基または1,4-ブチレン基を意味し;Rは、炭素数1 ないし4 の低級アルキル基、-Y-N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>) または



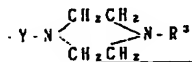
(R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>はお互いに同一または相異なり、それぞれ、水素原子、炭素数1 ないし6 の低級アルキル基またはアラルキル基を意味し;Yは炭素数2 ないし6 のアリレン基を意味する。) を意味し;Me はメチル基を

意味する。」で表される化合物および塩形成能のある一般式 (I) で表される化合物の薬理学的に許容される塩。

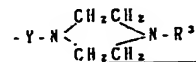
## (2) 一般式 (I)



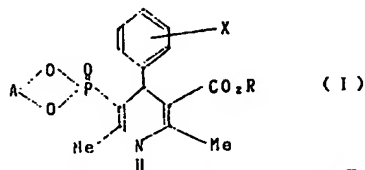
〔式中、X は、水素原子、ニトロ基、トリフルオロメチル基あるいはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味し; A は、炭素数1 ないし3 の、直鎖のまたは分枝したアルキル基によって任意に置換された1,3-プロピレン基または1,4-ブチレン基を意味し; R は、炭素数1 ないし4 の低級アルキル基、-Y-N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)または



(R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>はお互いに同一または相異なり、それぞ



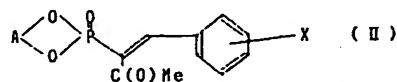
れ、水素原子、炭素数1 ないし6 の低級アルキル基またはアラルキル基を意味し; Y は炭素数2 ないし6 のアルキレン基を意味する。) で示される化合物を反応させることを特徴とする一般式 (I)



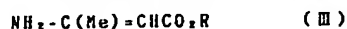
〔式中、A、R および X は上述と同意味である。〕で示される化合物の製法。

れ、水素原子、炭素数1 ないし6 の低級アルキル基またはアラルキル基を意味し; Y は炭素数2 ないし6 のアルキレン基を意味する。) を意味し; Me はメチル基を意味する。」で表される化合物および塩形成能のある一般式 (I) で表される化合物の薬理学的に許容される塩を含有することを特徴とする降圧剤。

## (3) 一般式 (II)



〔式中、X は、水素原子、ニトロ基、トリフルオロメチル基あるいはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味し; A は、炭素数1 ないし3 の、直鎖のまたは分枝したアルキル基によって任意に置換された1,3-プロピレン基または1,4-ブチレン基を意味する。〕で示される化合物に、一般式 (III)



〔式中、R は、炭素数1 ないし4 の低級アルキル基、-Y-N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)または  
(以下、余白)

手続補正書 (自発)

昭和60年 9月 11日

特許庁長官 殿

## 1 事件の表示

昭和59年特許願第163649号

## 2 発明の名称

ジヒドロピリジン-5-ホスホン酸環状エステル類

## 3 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 101 東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1

名称 (398) 日産化学工業株式会社

代表者 草野 操 (連絡先電話番号 0474-65-1111)

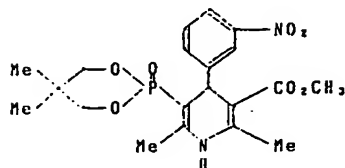
## 4 補正の対象 明細書の「発明の詳細な説明」の欄



5 補正の内容・・これは、出願時の明細書を補正するものである。

(1)明細書第22頁の表2 の次に下記文章と表を挿入する。

「実施例23.5-(2,2-ジメチルトリメチレンジオキシホスフィニル)-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3- カルボン酸メチルエステルの合成



環状(2,2-ジメチルトリメチレン)  $\alpha$ -アセチル-3-ニトロチリルホスホネート0.68gと3-アミノクロトン酸メチル0.23gをトルエン20mlに溶解し、20時間還流した。減圧下トルエンを留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液=酢酸エチル、Rf値0.35)に付し、表記化合物を得た。

チルトリメチレンジオキシホスフィニル)-2,6-ジメチル-4-(3-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-シアノエチルエステル5.3gをエタノール60mlに溶解し、10%の水酸化ナトリウム水溶液7mlを加え、室温で1時間攪拌した。エタノールを減圧下で留去した後、残渣に水60mlとメチレンクロライド50mlを加え、これに10%塩酸を加え酸性にした。析出した沈殿物を濾取した後、乾燥し、目的のカルボン酸を得た。

⑤5-(2,2-ジメチルトリメチレンジオキシホスフィニル)-2,6-ジメチル-4-(3-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 エチルエステルの合成

上記④で得られたカルボン酸200mgをDMF2mlに溶解し、これに塩化チオニル40 $\mu$ lを加え、室温で1時間攪拌した。反応容器を-30℃に冷却し、無水エタノール200 $\mu$ lを滴下し、徐々に室温まで戻した。過剰の塩化チオニルを分解するために水20mlを加え、酢酸エチルで抽出した。有機

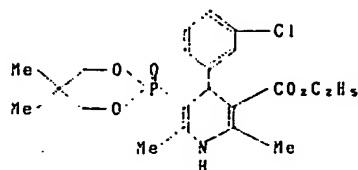
NMR  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>, 中)

8.20-7.25 (4H, m), 4.88 (1H, d, J=11Hz), 4.40-3.73 (4H, m), 3.66 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.29 (3H, s), 1.23-0.83 (6H, m)

IR  $\text{cm}^{-1}$  (KBr)

1700, 1645, 1535, 1500, 1350, 1260, 1240, 1090, 1050, 815, 800

実施例42.5-(2,2-ジメチルトリメチレンジオキシホスフィニル)-2,6-ジメチル-4-(3-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 エチルエステルの合成



⑤5-(2,2-ジメチルトリメチレンジオキシホスフィニル)-2,6-ジメチル-4-(3-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸の合成

実施例23と同様の方法で得られた5-(2,2-ジメ

チルトリメチレンジオキシホスフィニル)-2,6-ジメチル-4-(3-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液: 酢酸エチル: エタノール(v/v)=15:1)に付し、表記化合物を得た。

実施例23と同様な方法で実施例24~41の化合物を得た。

実施例No.23~42の合成結果とマスペクトルの数値を表1-2に示した。

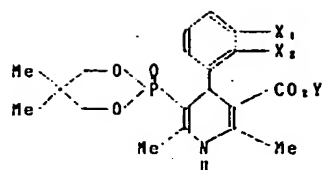
なお、実施例No.23からの化合物のNMR およびIR スペクトルは下記の特異吸収を示した。

NMR スペクトルにおいてジヒドロピリジン環の4位のプロトンは、5.60-4.60( $\delta$ 値:ppm、以下同じ)(4位のフェニル基がメタ置換の化合物では4.90-4.60ppm、オルト置換では5.60-5.10ppm)に10-12Hzの二重線として観察された。

IRスペクトルにおいては、1690-1700  $\text{cm}^{-1}$ に $\nu$ C=O、1200-1260  $\text{cm}^{-1}$ に $\nu$ C-Oと $\nu$ P=Oが観察された。

(以下、余白)

表1-2



類の合成結果

実施例 No	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	Y	収率 (%)	性状 (融点℃)	マススペクトル m/e (強度比)
23	NO <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	40	黄色油状物	314(100), 419(39), 416(8, M <sup>+</sup> )
24	H	Cl	CH <sub>3</sub>	38	黄色油状物	320(38), 388(100), 425(1, M <sup>+</sup> )
25	NO <sub>2</sub>	H	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	38	黄色油状物	300(54), 342(100), 347(78), 452(88, M <sup>+</sup> )
26	H	Cl	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	55	黄色油状物	300(44), 342(100), 416(39), 453(10, M <sup>+</sup> )
27	H	NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>   CH <sub>3</sub>	57	黄色固体 (151-152)	134(37), 372(78), 388(100)
28	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>   CH <sub>3</sub>	55	淡黄色固体 (175)	134(76), 147(100), 592(7, M <sup>+</sup> )

29	NO <sub>2</sub>	H	CHCH <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>   CH <sub>3</sub>   CH <sub>3</sub>	49	黄色油状物	134(100), 161(93), 566(6), 583(6, M <sup>+</sup> )
30	H	Cl	CHCH <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>   CH <sub>3</sub>   CH <sub>3</sub>	82	淡黄色油状物	134(66), 161(100), 572(3, M <sup>+</sup> )
31	CF <sub>3</sub>	H	CHCH <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>   CH <sub>3</sub>   CH <sub>3</sub>	63	黄色油状物	134(100), 161(90), 606(1, M <sup>+</sup> )
32	NO <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NCH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>   CH <sub>3</sub>	43	黄色油状物	167(100), 196(46), 645(1, M <sup>+</sup> )
34	H	Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NCH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>   CH <sub>3</sub>	87	淡黄色油状物	167(100), 196(76), 634(1, M <sup>+</sup> )
35	NO <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	40	黄色固体	44(100), 210(50), 554(25)

(以下、余白)

表1-2 の続き

No.	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	Y	収率 (%)	性状 (融点℃)	マッセル・強度比 a/e
36	H	NO <sub>2</sub>	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2 \end{matrix} \text{NCH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$	63	黄色固体 (123-125)	167(100), 372 (93), 388(39)
37	NO <sub>2</sub>	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2 \end{matrix} \text{NCH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$	56	淡黄色油状 物	167(100), 246 (28), 683(10)
38	H	Cl	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2 \end{matrix} \text{NCH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$	47	淡黄色固体 (136-138)	167(100), 394 (62), 689(24, M <sup>+</sup> )
39	Cl	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2 \end{matrix} \text{NCH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$	71	淡黄色固体 (143-144)	44(100), 167( 29), 689(2, M <sup>+</sup> )
40	H	CF <sub>3</sub>	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2 \end{matrix} \text{NCH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$	52	淡黄色油状 物	167(100), 256 (66), 723(8, M <sup>+</sup> )
41	CF <sub>3</sub>	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2 \end{matrix} \text{NCH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$	60	淡黄色固体 (189)	167(100), 278 (63), 428(38), 723(22, M <sup>+</sup> )
42	Cl	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2$	80	白色固体 (115.5)	290(8), 328(1 00), 439(12, M <sup>+</sup> )

(2) 明細書第24頁の表3 を、昭和60年9月3日付け  
の手續補正書により一部分補正した表3の「実施  
例21の塩酸塩」の行の次に下記表を挿入する。

化合物	pD <sub>50</sub>	降圧作用 (SHR, 経口投与)	
		薬量 (mg/kg)	最大降圧量 (%)
実施例29の塩酸塩	8.34	20	35
実施例35の塩酸塩	7.80	10	33
実施例37の塩酸塩	7.63	15	38

被検化合物	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	
	腹腔内投与	経口投与
実施例29の化合物の塩酸塩	> 100	未試験
実施例35の化合物の塩酸塩	> 50	未試験
実施例37の化合物の塩酸塩	> 200	> 212

(3) 明細書第26頁の表4の「実施例7の化合物の塩  
酸塩」の行の次に下記表を挿入する。

(以下、余白)

手続補正書 (自発)

昭和60年 9月 2日

特許庁長官 殿

## 1 事件の表示

昭和59年特許願第163649号

## 2 発明の名称

ジヒドロピリジン-5-ホスホン酸環状エステル類

## 3 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 101 東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1

名称 (398) 日産化学工業株式会社

代表者

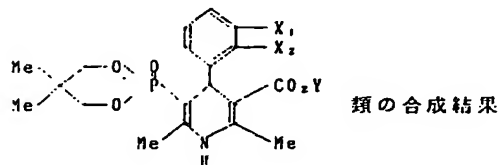
草野 操



(連絡先電話番号 0474-65-1111)

## 4 補正の対象 明細書の「発明の詳細な説明」の欄

表1-3



実施 例No	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	Y	収率 (%)	性状 (融点℃)	マスペクトル m/e (強度比)
43	NO <sub>2</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> N(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	61	黄色油状物	134(100), 534(10), 625(3, M <sup>+</sup> )
44	H	Cl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> N(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	59	黄色油状物	134(100), 522(15), 614(6, M <sup>+</sup> )
45	NO <sub>2</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>   CH <sub>3</sub>	44	黄色油状物	160(100), 300(15), 597(3, M <sup>+</sup> )
46	H	Cl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>   CH <sub>3</sub>	44	黄色油状物	160(100), 176(68), 586(10, M <sup>+</sup> )
47	NO <sub>2</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N $\begin{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2 \end{matrix}$ NCH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	49	黄色油状物	167(100), 300(23), 697(32), 714(2, M <sup>+</sup> )



48	H	Cl	$(CH_2)_3N \begin{array}{l} \nearrow CH_2CH_2 \\ \searrow CH_2CH_2 \end{array} NCH(C_6H_5)_2$	72	黄色油状物	167(100), 410(18), 703(12, M <sup>+</sup> )
49	H	Cl	$(CH_2)_3N \begin{array}{l} \nearrow CH_2CH_2 \\ \searrow CH_2CH_2 \end{array} N(CH_2)_3C_6H_5$	57	黄色油状物	230(100), 394(23), 641(9, M <sup>+</sup> )
50	NO <sub>2</sub>	H	$(CH_2)_3N \begin{array}{l} \nearrow CH_2CH_2 \\ \searrow CH_2CH_2 \end{array} N(CH_2)_3C_6H_5$	57	黄色油状物	230(100), 300(20), 635(18), 652(7, M <sup>+</sup> )

(以下、余白)

(2) 明細書第24頁の表3 を、昭和60年 9月11日付けの手續補正書により補正した。この補正した表3 の「実施例37の塩酸塩」の行の次に下記表を挿入する。

化合物	pID <sub>50</sub>	降圧作用 (SHR, 経口投与)	
		薬量 (mg/kg)	最大降圧 量(%)
実施例47の塩酸塩	7.53	15	32

(3) 明細書第26頁の表4 を、昭和60年 9月11日付けの手續補正書により補正した。この補正した表4 の「実施例37の化合物の塩酸塩」の行の次に下記表を挿入する。

被検化合物	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	
	腹腔内投与	経口投与
実施例47の化合物の塩酸塩	> 200	> 600

手續補正書 (自発)

昭和60年 9月 9日

特許庁長官 殿

## 1 事件の表示

昭和59年特許願第163649号

## 2 発明の名称

ジヒドロビリジノン-5-ホスホン酸環状エステル類

## 3 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 101 東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1

名称 (398) 日産化学工業株式会社

代表者

草野 操

(連絡先電話番号 0474-65-1111)

## 4 補正の対象 明細書の「発明の詳細な説明」の欄

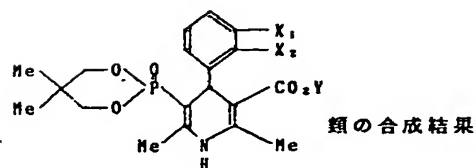
5 補正の内容・・・この補正は最初の明細書を補正するものである。

(1) 明細書第22頁の表2 の次に、昭和60年 9月12日付けの手続補正書により挿入した表1-3 の次に下記文章と表1-4 を挿入する。

「実施例23と同様の方法で実施例51～57の化合物を取得した。その結果を表1-4 に示した。

(以下、余白)

表1-4



実施例No	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	Y	収率(%)	性状 (融点℃)	マススペクトル m/e (強度比)
51	H	NO <sub>2</sub>	$(CH_2)_z N \begin{matrix} \diagup CH_2CH_2 \\ \diagdown CH_2CH_2 \end{matrix} NCH(C_6H_4-F-p)_z$	65	茶色油状物	203(100), 719(49), 736(4, M <sup>+</sup> )
52	NO <sub>2</sub>	H	$(CH_2)_z N \begin{matrix} \diagup CH_2CH_2 \\ \diagdown CH_2CH_2 \end{matrix} NCH(C_6H_4-F-p)_z$	62	黄色油状物	203(96), 300(32), 719(100), 736(18, M <sup>+</sup> )
53	H	Cl	$(CH_2)_z N \begin{matrix} \diagup CH_2CH_2 \\ \diagdown CH_2CH_2 \end{matrix} NCH(C_6H_4-F-p)_z$	37	黄色固体 (118-121)	203(100), 314(43), 394(76), 725(35, M <sup>+</sup> )
54	Cl	H	$(CH_2)_z N \begin{matrix} \diagup CH_2CH_2 \\ \diagdown CH_2CH_2 \end{matrix} NCH(C_6H_4-F-p)_z$	63	淡黄色油状物	203(100), 300(62), 725(22, M <sup>+</sup> )
55	CF <sub>3</sub>	H	$(CH_2)_z N \begin{matrix} \diagup CH_2CH_2 \\ \diagdown CH_2CH_2 \end{matrix} NCH(C_6H_4-F-p)_z$	55	黄色固体	203(100), 444(20), 760(3, M <sup>+</sup> + 1)
56	NO <sub>2</sub>	H	$(CH_2)_z N \begin{matrix} \diagup CH_2CH_2 \\ \diagdown CH_2CH_2 \end{matrix} NCH(C_6H_4-F-p)_z$	46	黄色油状物	203(100), 733(49), 750(3, M <sup>+</sup> )

57	II	C1	$(CH_2)_3N \begin{array}{c} \diagup CH_2CH_2 \\ \diagdown CH_2CH_2 \end{array} NCH(C_6H_4-F-p)_2$	67	黄色油状物	203(100), 394(49), 739(15, H')
----	----	----	---	----	-------	--------------------------------

手続補正書（自発）

昭和60年 9月 30日

特許庁長官 殿

1 事件の表示

昭和59年特許願第163649号

2 発明の名称

ジヒドロビリジーン-5-ホスホン酸環状エステル類

3 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 101 東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1

名称 (398) 日産化学工業株式会社

代表者

草野 操



(連絡先電話番号 0474-65-1111)

4 補正の対象

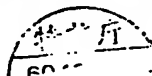
明細書の「発明の詳細な説明」の項

5 補正の内容・・・この補正は最初の明細書を補正するものである。

(1) 明細書第15頁の下から第5行の「・・・シクロヘブチル・・・」を「・・・シクロヘプト-1-イル・・・」に訂正する。

(2) 明細書第16頁第3行の「・・・シクロペンタン・・・」を「・・・シクロヘブタン・・・」に訂正する。

(3) 明細書第16頁第3行末尾の「2」を「3」に訂正する。



This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record

## BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images  
problems checked, please do not report the  
problems to the IFW Image Problem Mailbox**